



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Da disfunção epitelial à dor visceral: mecanismos moleculares e estratégias metabólicas na permeabilidade intestinal induzida pelo estresse

Lucas Martins Moreira¹, Alan Domiciano Júnior¹, Alicia Cassiana De Azevedo Pereira¹, Ana Elisa Ferreira Caminhas¹, Derivaldo Tadeu da Costa¹, Dráuzio Pereira de Lima Júnior¹, Eder Assis Vieira¹, Emanuely Maria de Paula Azarias¹, Felipe Mendonça Andrade¹, Gustavo Nascimento Esteves Ferreira¹, João Henrique Martins Marciano¹, Lara Vitória Araújo de Almeida¹, Layla Isabelle Brito Mesquita¹, Lívia Marques¹, Luiz Pedro Martins Pereira¹, Maria Heloisa Pereira Cardoso¹, Matheus Azevedo Ribeiro¹, Milena Beatriz Silva Cardoso¹, Pedro Paulo Silva Costa Filho¹, Samantha Marques Jordão¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n7p617-636>

Artigo recebido em 14 de Junho e publicado em 14 de Julho de 2026

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: O estresse psicológico crônico atua como fator central na exacerbação de distúrbios gastrointestinais e neuropsiquiátricos. Por meio do eixo intestino-cérebro, a hiperativação neuroendócrina e autonômica compromete a barreira epitelial intestinal, desorganiza as junções de oclusão (*tight junctions*) e induz hiperpermeabilidade paracelular, fenômeno associado à disbiose e à neuroinflamação.

Objetivo: Esta revisão tem como objetivo analisar os mecanismos moleculares e celulares pelos quais o estresse crônico induz a ruptura da barreira intestinal, bem como avaliar o impacto terapêutico de intervenções baseadas na modulação da microbiota, como psicobióticos, ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e triptofano.

Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em estudos experimentais, clínicos e bibliométricos sobre o eixo intestino-cérebro e suas interfaces com a permeabilidade epitelial, a sinalização do estresse e as intervenções metabólicas e microbianas.

Conclusão: A disfunção epitelial induzida pelo estresse constitui um processo mediado por vias neuroendócrinas e inflamatórias que favorecem endotoxemia sistêmica e alterações cognitivas e emocionais. Em contrapartida, a modulação terapêutica do microbioma mostra potencial translacional relevante, uma vez que intervenções com probióticos, AGCCs e precursores como o triptofano podem restaurar proteínas juncionais, reduzir a hiperativação do eixo HPA e contribuir para a integridade da barreira intestinal.

Palavras-chave: Eixo intestino-cérebro; estresse crônico; permeabilidade intestinal; microbiota intestinal; psicobióticos.

From epithelial dysfunction to intestinal permeability: molecular mechanisms and metabolic strategies in stress-induced barrier disruption

ABSTRACT

Introduction: Chronic psychological stress is a central factor in the exacerbation of gastrointestinal and neuropsychiatric disorders. Through the gut-brain axis, neuroendocrine and autonomic hyperactivation impairs the intestinal epithelial barrier, disrupts tight junctions, and induces paracellular hyperpermeability, a phenomenon associated with dysbiosis and neuroinflammation.

Objective: This review aims to analyze the molecular and cellular mechanisms by which chronic stress induces disruption of the intestinal barrier, as well as to evaluate the therapeutic impact of microbiota-modulating interventions, such as psychobiotics, short-chain fatty acids (SCFAs), and tryptophan.

Methodology: This is a narrative literature review based on experimental, clinical, and bibliometric studies addressing the gut-brain axis and its interfaces with epithelial permeability, stress signaling, and metabolic and microbial interventions.

Conclusion: Stress-induced epithelial dysfunction is mediated by neuroendocrine and inflammatory pathways that favor systemic endotoxemia and cognitive-emotional alterations. In contrast, therapeutic modulation of the microbiome shows relevant translational potential, since interventions involving probiotics, SCFAs, and precursors such as tryptophan may restore junctional proteins, reduce HPA axis hyperactivation, and contribute to intestinal barrier integrity.

Keywords: Gut-brain axis; chronic stress; intestinal permeability; gut microbiota; psychobiotics.

Instituição afiliada – Faculdade Zarns Pouso Alegre

Autor correspondente: Lucas Martins Moreira lucasm008@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O estresse psicológico crônico consolidou-se como um gatilho central na fisiopatologia de distúrbios gastrointestinais funcionais e comorbidades neuropsiquiátricas (Mayer et al., 2015). Por meio da comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro, perturbações ambientais e emocionais repercutem de forma ampla sobre a homeostase periférica e sobre a regulação das respostas ao estresse (Cryan & Dinan, 2012). Nesse contexto, condições como a Síndrome do Intestino Irritável e transtornos de humor, especialmente ansiedade e depressão, frequentemente coexistem e parecem compartilhar mecanismos fisiopatológicos mediados pela microbiota intestinal e pela sinalização neuroendócrina (Foster et al., 2017).

O principal ponto de vulnerabilidade dessa interação é a barreira epitelial intestinal, uma interface altamente seletiva sustentada por complexos dinâmicos de junções de oclusão (*tight junctions*) (Fasano, 2020). A hiperativação sustentada do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), associada ao aumento do tônus simpático, compromete diretamente esse microambiente e favorece hiperpermeabilidade paracelular, fenômeno conhecido como *leaky gut*. Como consequência, antígenos e endotoxinas, especialmente o lipopolissacarídeo (LPS), atravessam a barreira mucosa, alcançam a circulação sistêmica e contribuem para endotoxemia e neuroinflamação (Kelly et al., 2015).

Embora a associação entre estresse e permeabilidade intestinal seja amplamente reconhecida, ainda existem lacunas na integração dos mecanismos moleculares que sustentam esse dano tecidual. É necessário articular as vias neuroendócrinas periféricas, como a sinalização do fator liberador de corticotropina (CRF), com a desorganização estrutural das proteínas epiteliais e com a participação da disbiose como elemento propagador da patologia sistêmica (Gareau et al., 2008; Cryan et al., 2019). Essa integração é fundamental para compreender, com maior precisão, como o estresse crônico repercute do intestino ao cérebro.

Diante disso, esta revisão tem como objetivo elucidar os mecanismos moleculares e neuroendócrinos subjacentes ao colapso da barreira intestinal induzido pelo estresse crônico. Além disso, busca discutir o potencial terapêutico de intervenções

baseadas na modulação da microbiota, incluindo psicobióticos, ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e precursores como o triptofano, avaliando sua capacidade de restaurar a integridade epitelial e de resgatar a plasticidade neurocomportamental no contexto do eixo intestino-cérebro (Dinan et al., 2013; Burokas et al., 2017).

METODOLOGIA

Para a construção desta revisão narrativa, realizou-se um levantamento bibliográfico estruturado nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. A estratégia de busca foi conduzida por meio da combinação dos descritores indexados (*Medical Subject Headings* - MeSH) *Gut-Brain Axis*, *Chronic Stress*, *Intestinal Permeability*, *Gut Microbiota* e *Psychobiotics*, articulados com os operadores booleanos AND e OR.

Foram priorizados estudos experimentais, clínicos e bibliométricos com maior relevância translacional, incluindo modelos murinos, ensaios *in vitro* com células epiteliais humanas e análises de transcriptômica global. Também foram considerados estudos recentes que mapeiam tendências e pontos de inflexão na área, a fim de sustentar uma compreensão integrada dos mecanismos moleculares do dano epitelial e das possíveis intervenções terapêuticas voltadas à modulação da microbiota e à restauração da barreira intestinal (Huang et al., 2025).

REVISÃO DE LITERATURA

1. Sinalização Central e Ativação do Eixo HPA/SNA

A resposta sistêmica ao estresse psicossocial crônico inicia-se com a percepção e o processamento de estímulos estressores por estruturas do sistema nervoso central associadas ao sistema límbico, com destaque para a amígdala e o córtex pré-frontal (Mayer et al., 2015). Com a persistência do estímulo, ocorre redução do controle inibitório exercido pelo hipocampo, favorecendo o aumento da atividade glutamatérgica sobre o núcleo paraventricular do hipotálamo (Cryan et al., 2019). Em resposta, neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular sintetizam e liberam hormônio liberador de corticotropina (CRH) e arginina vasopressina (AVP) na eminência mediana (Zong et al., 2019). Esses neuropeptídeos alcançam a adeno-hipófise por meio do sistema porta-hipofisário, onde o CRH se liga ao receptor CRHR1 expresso nos

corticotrofos, ativando vias intracelulares dependentes de proteína Gs e adenilato ciclase (Xu et al., 2021). Essa sinalização culmina na transcrição da pro-opiomelanocortina (POMC), posteriormente clivada para originar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Zong et al., 2019).

Uma vez liberado na circulação sistêmica, o ACTH atua sobre os receptores de melanocortina do tipo 2 (MC2R) localizados na zona fasciculada do córtex adrenal (Dinan & Cryan, 2017). A ativação desses receptores desencadeia a via da proteína quinase A, promovendo a translocação da proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR) e favorecendo a síntese de glicocorticoides, predominantemente cortisol em humanos e corticosterona em roedores (Zong et al., 2019).

Paralelamente à resposta endócrina, o estresse crônico intensifica a atividade do sistema nervoso autônomo simpático, em grande parte mediada pelo *locus coeruleus* (Russo et al., 2023). Projeções descendentes alcançam a coluna intermediolateral da medula espinhal e ativam fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam o trato gastrointestinal, resultando em liberação persistente de noradrenalina nas varicosidades do sistema nervoso entérico (Russo et al., 2023).

Esse estado de hiperatividade neuroendócrina e autonômica repercute diretamente sobre a microcirculação da mucosa intestinal (Salvo-Romero et al., 2020). A noradrenalina local e circulante interage com receptores alfa-1 adrenérgicos presentes em arteríolas mesentéricas e plexos submucosos, ativando a via da fosfolipase C, com geração de trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG), o que favorece vasoconstrição arteriolar persistente (Russo et al., 2023; Xu et al., 2021). Como consequência, ocorre redução do fluxo sanguíneo mucoso e instalação de microisquemia tecidual intermitente (Zong et al., 2019).

A hipóxia resultante compromete a fosforilação oxidativa nos enterócitos, levando à depleção de ATP necessário à manutenção do transporte ativo e da estabilidade estrutural da barreira epitelial (Shukla et al., 2021). Além disso, oscilações subsequentes de perfusão favorecem fenômenos de isquemia-reperfusão na lâmina própria, com aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, como ânion superóxido e peróxido de hidrogênio (Kelly et al., 2015; Meena et al., 2023). Esse estresse oxidativo danifica lipídios de membrana, compromete o endotélio

microvascular intestinal e contribui para a fragilização metabólica do epitélio antes mesmo da instalação plena das cascatas inflamatórias e juncionais subsequentes (Shukla *et al.*, 2021; Creekmore *et al.*, 2018).

2. O Papel das Células Imunes Mucosais e Receptores Periféricos

A integridade funcional da barreira intestinal depende da homeostase imunológica da lâmina própria, onde ocorre interação estreita entre as terminações do sistema nervoso entérico e as populações leucocitárias residentes (Russo *et al.*, 2023). Em condições de estresse crônico, a liberação sustentada de neurotransmissores e neuropeptídeos sinaliza diretamente para as células imunes mucosais, estabelecendo uma interface neuroimune pró-inflamatória na mucosa intestinal (Salvo-Romero *et al.*, 2020).

Entre as principais células envolvidas nesse processo, destacam-se mastócitos e eosinófilos, posicionados próximos às varicosidades nervosas entéricas e funcionalmente aptos a responder ao efluxo neuroendócrino periférico (Salvo-Romero *et al.*, 2020). O estresse psicossocial persistente favorece a ativação e a degranulação mastocitária por mecanismos mediados tanto pela ação da noradrenalina sobre receptores adrenérgicos de superfície quanto pela participação de cotransmissores, como a substância P (Mayer *et al.*, 2015). Diferentemente de uma degranulação anafilática abrupta, esse processo crônico resulta em liberação gradual e local de mediadores biologicamente ativos, incluindo histamina, triptase, TNF-alfa e fator liberador de corticotropina de origem imunitária (Salvo-Romero *et al.*, 2020).

A síntese e a secreção autócrina e parácrina desse fator liberador de corticotropina por mastócitos e eosinófilos contribuem para um circuito local de retroalimentação, intensificando o recrutamento e a ativação de novas células imunes na mucosa (Xu *et al.*, 2021). Os mediadores liberados difundem-se pelo espaço intersticial em direção ao epitélio intestinal, onde interagem com receptores específicos localizados na membrana basolateral dos enterócitos (Xu *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o fator liberador de corticotropina atua preferencialmente por meio do receptor do tipo 1, CRHR1, cuja expressão epitelial se encontra aumentada em condições de estresse crônico (Xu *et al.*, 2021). Simultaneamente, a triptase secretada atua como ligante agonista dos receptores ativados por protease do tipo 2, PAR-2,

também expressos na superfície dos enterócitos (Meena et al., 2023). A coativação de CRHR1 e PAR-2 desencadeia cascatas intracelulares convergentes, promovendo transcrição de citocinas inflamatórias pelo enterócito e alterando sua polaridade funcional (Shukla et al., 2021).

Além dos efeitos diretos sobre o epitélio, esse microambiente inflamatório favorece a sensibilização de nociceptores aferentes primários que se projetam ao sistema nervoso central (Creekmore et al., 2018). Mediadores como histamina e TNF- α reduzem o limiar de ativação das fibras aferentes do tipo C, contribuindo para hiperalgesia e hipersensibilidade visceral crônicas, frequentemente associadas às manifestações dolorosas intestinais induzidas pelo estresse (Creekmore et al., 2018).

Em conjunto, a ativação imune mucosal e a desregulação receptorial periférica estabelecem um ambiente molecular favorável à progressiva desorganização dos complexos de oclusão paracelulares (Zong et al., 2019). Dessa forma, o componente neuroimune não apenas acompanha a disfunção da barreira, mas participa diretamente de sua amplificação funcional e molecular (Zong et al., 2019; Salvo-Romero et al., 2020).

3. Fisiopatologia Intracelular do Colapso Juncional

A convergência das vias de sinalização ativadas por receptores basolaterais nos enterócitos compromete de modo profundo a homeostase bioquímica celular e a integridade estrutural do citoesqueleto (Salvo-Romero et al., 2020). Um dos principais eventos intracelulares associados à ruptura funcional da barreira epitelial é a elevação sustentada das concentrações citoplasmáticas de cálcio livre, promovida tanto pela liberação de estoques do retículo endoplasmático via trifosfato de inositol (IP3) quanto pelo influxo transmembrana mediado por canais iônicos específicos (Xu et al., 2021).

O aumento do cálcio citosólico ativa a calmodulina, formando o complexo cálcio-calmodulina, que se liga de maneira alostérica e ativa a quinase da cadeia leve de miosina (MLCK) (Shukla et al., 2021). A ativação da MLCK promove a fosforilação da cadeia leve de miosina de 20 kDa (MLC20), evento regulatório central para a ativação da miosina II (Zong et al., 2019). Esse processo desencadeia a contração dependente de ATP do anel de actomiosina perijuncional, estrutura intimamente ancorada ao complexo de junções de oclusão (Meena et al., 2023). A força de tração gerada por esse anel contrátil aumenta a tensão mecânica sobre as proteínas transmembrana de vedação,

afastando células epiteliais adjacentes e ampliando o espaço paracelular (Shukla et al., 2021).

Paralelamente à alteração mecânica, a ativação da MLCK e de vias associadas às proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) contribui para a desestabilização bioquímica do complexo juncional (Xu et al., 2021). A proteína zonula occludens-1 (ZO-1), responsável por ancorar claudinas e ocludina ao citoesqueleto de actina, sofre hiperfosforilação e dissociação de seus sítios de ligação (Salvo-Romero et al., 2020). Sem essa ancoragem estrutural adequada, proteínas transmembrana como ocludina e claudinas, especialmente claudina-1 e claudina-3, perdem organização lateral na membrana plasmática e tornam-se menos eficientes na manutenção do selamento epitelial (Meena et al., 2023).

Além disso, o complexo juncional desorganizado pode ser internalizado por mecanismos de endocitose mediados por clatrina ou por cavéolas (Shukla et al., 2021). A remoção dessas proteínas da superfície celular, seguida por degradação lisossômica ou reciclagem endossomal, aprofunda a perda de integridade das junções de oclusão (Kelly et al., 2015). Como consequência, a interface mucosa torna-se progressivamente mais permeável, permitindo a passagem paracelular de macromoléculas luminiais e antígenos bacterianos para compartimentos subepiteliais e sistêmicos (Creekmore et al., 2018).

Em conjunto, esses eventos mostram que a disfunção da barreira intestinal não decorre de uma única lesão estrutural, mas da integração entre alterações mecânicas, bioquímicas e endocíticas que comprometem a arquitetura juncional dos enterócitos (Salvo-Romero et al., 2020; Shukla et al., 2021). Dessa forma, o colapso juncional representa uma etapa central na progressão da permeabilidade intestinal induzida pelo estresse crônico (Creekmore et al., 2018; Zong et al., 2019).

4. Translocação Macromolecular e Ativação da Imunidade Inata Mucosal

A desorganização das junções de oclusão favorece a passagem paracelular de componentes luminiais que, em condições fisiológicas, permaneceriam restritos ao lúmen intestinal (Salvo-Romero et al., 2020). Entre esses componentes, destacam-se os padrões moleculares associados a patógenos, especialmente o lipopolissacarídeo (LPS), importante constituinte da membrana externa de bactérias Gram-negativas (Cryan et

al., 2019).

Uma vez translocado para a lâmina própria, o LPS é reconhecido por receptores de reconhecimento de padrão expressos em células apresentadoras de antígeno residentes, como macrófagos e células dendríticas (Shukla et al., 2021). Inicialmente, o LPS associa-se à proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LBP) e, em seguida, interage com CD14 e com o co-receptor MD-2, favorecendo a ativação do receptor do tipo Toll 4 (TLR4) (Xu et al., 2021). Essa ativação desencadeia a cascata intracelular clássica dependente de MyD88 (Zong et al., 2019).

A via MyD88-dependente recruta quinases como IRAK1 e IRAK4, culminando na ativação do complexo IKK e na degradação do inibidor de NF-kappa B (Meena et al., 2023). Como consequência, o fator de transcrição NF-kappa B transloca-se ao núcleo e induz a expressão de genes inflamatórios (Shukla et al., 2021). Esse processo resulta em aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-alfa, IL-1 beta e IL-6, contribuindo para a amplificação da resposta imune local (Creekmore et al., 2018).

Além de atuar sobre células da lâmina própria, essas citocinas exercem efeitos diretos sobre o epitélio intestinal (Salvo-Romero et al., 2020). TNF-alfa e IL-1 beta, ao interagirem com receptores basolaterais dos enterócitos, favorecem a expressão e a ativação da MLCK, perpetuando a desorganização do complexo juncional e agravando a permeabilidade paracelular (Salvo-Romero et al., 2020; Xu et al., 2021). Desse modo, estabelece-se um ciclo de retroalimentação inflamatória no qual a perda de barreira facilita a entrada de novos antígenos, intensificando ainda mais a resposta imune mucosal (Cryan et al., 2019).

Paralelamente, mediadores inflamatórios e fragmentos bacterianos podem alcançar a circulação porta, conectando a inflamação intestinal local a repercussões sistêmicas (Cryan et al., 2019). Esse processo representa uma etapa central na transição entre a disfunção epitelial localizada e a endotoxemia metabólica de baixo grau associada ao estresse crônico (Salvo-Romero et al., 2020).

5. Disbiose Intestinal e Alterações Químicas no Lúmen

A desregulação neuroendócrina induzida pelo estresse crônico repercute diretamente sobre a ecologia microbiana e sobre o microambiente químico do lúmen intestinal (Cryan et al., 2019). Alterações na motilidade gastrointestinal, mediadas pela

hiperativação do sistema nervoso autônomo simpático e pela liberação de mediadores relacionados ao estresse, modificam o tempo de trânsito luminal e favorecem desequilíbrios na organização do biofilme bacteriano (Mayer et al., 2015).

Esse processo também compromete a camada de muco intestinal, com redução da expressão de mucinas funcionais, especialmente MUC2, produzidas pelas células caliciformes (Salvo-Romero et al., 2020). Paralelamente, observa-se diminuição da secreção de imunoglobulina A secretória (sIgA) pelas células plasmáticas da lâmina própria, o que enfraquece a exclusão imunológica de patógenos e aumenta a interação entre antígenos microbianos e a mucosa intestinal (Xu et al., 2021).

Além das alterações mecânicas e imunológicas, o estresse crônico estabelece comunicação direta com o microbioma por meio da liberação luminal de catecolaminas, como noradrenalina e adrenalina (Dinan & Cryan, 2017; Russo et al., 2023). Essas moléculas podem ser reconhecidas por bactérias intestinais, particularmente por patobiontes Gram-negativos da família Enterobacteriaceae, que apresentam sistemas sensores capazes de responder a sinais do hospedeiro e modular replicação, motilidade, formação de biofilme e expressão de fatores de virulência (Meena et al., 2023).

Como consequência, desenvolve-se disbiose composicional e funcional, caracterizada pela redução de táxons associados à homeostase intestinal, como Lactobacillaceae e Bifidobacteriaceae, além da perda de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (Dinan & Cryan, 2017). Entre os microrganismos mais relevantes nesse contexto, destacam-se *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia*, cuja redução compromete a disponibilidade luminal de acetato, propionato e, principalmente, butirato (Zong et al., 2019).

A diminuição do butirato é central porque esse metabólito atua como importante substrato energético para enterócitos e colonócitos, sustentando o metabolismo oxidativo mitocondrial do epitélio intestinal (Shukla et al., 2021). Sua escassez favorece uma transição metabólica para vias menos eficientes de obtenção de energia, com migração da beta-oxidação mitocondrial para a glicólise anaeróbica (Kelly et al., 2015). Esse desvio metabólico reduz o consumo epitelial de oxigênio e aumenta sua difusão em direção ao lúmen intestinal, fenômeno descrito como oxigenação epitelial (Shukla et al., 2021).

6. Eixo Intestino-Fígado e a Gênese da Endotoxemia Sistêmica de Baixo Grau

Os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e as macromoléculas luminais que atravessam a barreira paracelular fragilizada alcançam os capilares da mucosa e as vênulas mesentéricas, convergindo diretamente para o sistema porta-hepático (Cryan et al., 2019). O fígado atua como a primeira linha de defesa imunológica e metabólica contra antígenos de origem intestinal, recebendo a maior fração de seu suprimento sanguíneo diretamente do trato gastrointestinal (Russo et al., 2023).

Contudo, a vasoconstrição mesentérica crônica induzida pela hiperatividade simpática altera o fluxo hemodinâmico e reduz a eficiência metabólica do parênquima hepático (Mayer et al., 2015). Esse afluxo contínuo de endotoxinas, com destaque para o lipopolissacarídeo (LPS), satura os mecanismos locais de depuração e reconfigura o eixo intestino-fígado (Salvo-Romero et al., 2020).

Ao chegarem aos sinusóides hepáticos, as moléculas de LPS interagem com as células de Kupffer, macrófagos residentes fixados ao endotélio sinusoidal (Meena et al., 2023). A ligação do LPS aos receptores TLR4 de superfície e aos co-receptores associados nessas células imunes ativa a cascata inflamatória clássica, com fosforilação e degradação do complexo inibidor de NF-kappa B e subsequente ativação nuclear desse fator transcricional (Shukla et al., 2021). No ambiente hepático, essa ativação culmina na secreção de citocinas inflamatórias de amplo alcance, como IL-6, IL-1 beta e TNF-alfa, lançadas diretamente na circulação sistêmica (Zong et al., 2019).

Adicionalmente, as células estreladas hepáticas são recrutadas por esse microambiente modificado e podem sofrer transdiferenciação para um fenótipo pró-inflamatório, secretando quimiocinas que perpetuam o recrutamento de leucócitos periféricos (Xu et al., 2021). Sob influência direta da IL-6, o fígado prioriza a transcrição e a tradução de proteínas de fase aguda, incluindo proteína C-reativa (PCR) e proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LBP), em detrimento de proteínas transportadoras e metabólicas basais (Creekmore et al., 2018).

7. Rompimento da Barreira Hematoencefálica e Vulnerabilidade da Unidade Neurovascular

A endotoxemia metabólica crônica de baixo grau e o efluxo persistente de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, IL-1 e IL-6, na circulação sistêmica

constituem o elo molecular que estende a injúria periférica ao sistema nervoso central (Cryan et al., 2019). O principal alvo dessa sinalização inflamatória circulante é a barreira hematoencefálica (BHE), interface celular altamente seletiva integrada à unidade neurovascular, que inclui células endoteliais microvasculares cerebrais, pericitos, astrócitos e matriz extracelular basal (Russo et al., 2023).

Em condições fisiológicas, a BHE restringe rigidamente a passagem de solutos e células imunes por meio de um conjunto organizado de junções de oclusão. No entanto, a exposição crônica a mediadores inflamatórios originados no eixo intestino-fígado subverte essa seletividade e inicia o colapso estrutural da barreira (Mayer et al., 2015). Nas células endoteliais microvasculares cerebrais, o LPS circulante liga-se a receptores TLR4 luminais e ativa uma cascata intracelular que culmina em intensa ativação de NF-kappa B (Xu et al., 2021).

Esse evento transcricional induz a expressão e a liberação de metaloproteinases de matriz, especialmente MMP-2 e MMP-9, enzimas capazes de degradar componentes da lâmina basal e clivar regiões extracelulares de proteínas de vedação (Shukla et al., 2021). A clivagem enzimática atinge principalmente a claudina-5, além de ocludina e ZO-1, desfazendo o selamento paracelular capilar e comprometendo a resistência elétrica transendotelial do cérebro (Salvo-Romero et al., 2020).

Paralelamente à degradação juncional direta, as citocinas TNF-alfa e IL-1 circulantes ligam-se aos seus receptores endoteliais e ativam vias associadas a espécies reativas de oxigênio e à quinase de cadeia leve de miosina endotelial (eMLCK) (Zong et al., 2019). A ativação da eMLCK induz fosforilação da miosina e contração do citoesqueleto endotelial, gerando fendas físicas entre células vizinhas (Shukla et al., 2021). Esse estresse mecânico e bioquímico compromete a sinalização entre endotélio e pericitos, favorecendo retração das células perivasculares e perda do suporte estrutural dos capilares cerebrais (Kelly et al., 2015).

Por fim, os astrócitos entram em estado de reatividade fenotípica induzido pelo microambiente inflamatório. Os prolongamentos astrocitários perivasculares, que envolvem os vasos sanguíneos e participam da regulação do fluxo local e da integridade da barreira, desprendem-se da lâmina basal devido à degradação de proteínas de ancoragem, como integrinas e distroglicano (Russo et al., 2023). Ocorre também

redistribuição e perda focal de aquaporina-4 (AQP4) nesses pés astrocitários, comprometendo a homeostase hídrica e iônica do parênquima cerebral (Xu et al., 2021).

O colapso físico-químico coordenado da BHE transforma uma barreira outrora impermeável em uma via de acesso facilitada, permitindo influxo de citocinas periféricas, macromoléculas plasmáticas e recrutamento transendotelial de leucócitos circulantes para o tecido cerebral (Cryan et al., 2019). Esse processo consolida a transição do estresse periférico para a patologia central (Russo et al., 2023).

8. Neuroinflamação, Ativação Microglial e Neurotoxicidade Mediada

A infiltração transendotelial de macromoléculas plasmáticas, citocinas periféricas e fragmentos de lipopolissacarídeo (LPS) no parênquima cerebral altera de forma imediata o microambiente imune do sistema nervoso central (Cryan et al., 2019). O principal sensor desse influxo inflamatório é a microglia, população residente de macrófagos do cérebro responsável pela vigilância imunológica e pela manutenção da homeostase sináptica (Russo et al., 2023).

Sob condições fisiológicas, a microglia apresenta fenótipo altamente ramificado e dinâmico, monitorando continuamente o interstício (Dinan & Cryan, 2017). Contudo, a detecção de PAMPs portal-sistêmicos e o contato persistente com interleucinas inflamatórias induzem transição fenotípica para um estado classicamente ativado, frequentemente associado ao perfil M1 pró-inflamatório (Shukla et al., 2021). Essa ativação é coordenada pela presença de receptores de reconhecimento de padrões na membrana microglial, com destaque para TLR4 (Meena et al., 2023).

A ligação do LPS ao TLR4 microglial desencadeia uma cascata intracelular dependente de MyD88, convergindo para a translocação nuclear de NF-kappa B (Xu et al., 2021). Esse evento atua como o primeiro sinal de priming necessário para a montagem e ativação do inflamassoma NLRP3, um complexo multiproteico citosólico adaptativo (Shukla et al., 2021). O sinal secundário, fornecido pelo estresse oxidativo local e por alterações iônicas intracelulares, promove a oligomerização do NLRP3 com a proteína adaptadora ASC e a pró-caspase-1 (Zong et al., 2019). A ativação da caspase-1 cliva as formas precursoras inativas de IL-1 beta e IL-18, resultando na secreção de suas formas maduras e citotóxicas no parênquima cerebral (Meena et al., 2023).

Esse ambiente de estresse oxidativo e nitrosativo sustentado compromete a

viabilidade celular e altera a sinalização neuroquímica basal (Cryan et al., 2019). Por fim, a neuroinflamação crônica impulsionada pela ativação microglial culmina em neurotoxicidade e disfunção sináptica focal (Kelly et al., 2015). O excesso de TNF-alfa e IL-1 no interstício interfere na fisiologia dos astrócitos circundantes, reduzindo a expressão de transportadores de aminoácidos excitatórios, em especial GLT-1/EAAT2 (Shukla et al., 2021).

9. Modulação Terapêutica do Eixo Intestino-Cérebro e Restauração Homeostática das Barreiras

A reversão da cascata fisiopatológica desencadeada pelo estresse crônico exige abordagens terapêuticas multialvo, direcionadas tanto à recomposição da ecologia luminal quanto à restauração da integridade das barreiras epitelial e endotelial (Cryan et al., 2019). Intervenções dietéticas estruturadas, como a dieta mediterrânea, caracterizada pelo aporte elevado de polifenóis bioativos e fibras altamente fermentáveis, constituem a base dessa modulação (Dinan & Cryan, 2017).

Além do suporte dietético geral, a introdução de cepas bacterianas específicas com propriedades neuroativas validadas, denominadas psicobióticos, atua diretamente na atenuação da reatividade central e periférica (Dinan & Cryan, 2017). Linhagens selecionadas de *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium longum* demonstram capacidade de aumentar a expressão das proteínas de junção de oclusão, como ZO-1 e ocludina, nas células epiteliais por meio da sinalização adaptativa por receptores TLR2 (Salvo-Romero et al., 2020).

Em cenários de disbiose profunda e refratária, o transplante de microbiota fecal (TMF) surge como uma estratégia de alta complexidade para restabelecer a diversidade filogenética e funcional do ecossistema intestinal (Russo et al., 2023). A transferência de consórcios bacterianos complexos obtidos de doadores saudáveis substitui comunidades dominadas por microrganismos anaeróbios facultativos por táxons estritos produtores de muco e AGCC, como *Faecalibacterium prausnitzii* (Meena et al., 2023).

Os efeitos sistêmicos da restauração da barreira intestinal e da eubiose luminal repercutem de maneira decisiva no parênquima cerebral (Mayer et al., 2015). A redução do aporte de LPS pela veia porta restaura a tolerância imunológica hepática e

interrompe a secreção endotoxêmica de IL-6, IL-1 β e TNF- α pelas células de Kupffer (Zong et al., 2019). Com a diminuição dessas citocinas na circulação sistêmica, cessa o estímulo inflamatório sobre os receptores TLR4 do endotélio microvascular cerebral (Xu et al., 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados compilados apontam que o estresse crônico rompe o paradigma de isolamento compartimental do sistema nervoso central (SNC). A quebra da barreira intestinal não se limita a um evento local; ela funciona como o gatilho inicial para uma onda inflamatória sistêmica que satura a capacidade de depuração hepática (Salvo-Romero et al., 2020). O afluxo de lipopolissacarídeo (LPS) através da veia porta representa o ponto de inflexão na fisiopatologia do eixo: a ativação das células de Kupffer via TLR4 altera o perfil secretório do órgão, substituindo a tolerância imunitária basal por uma descarga endócrina de citocinas de fase aguda, como a IL-6 e o TNF-alfa (Shukla et al., 2021).

A relevância clínica desse achado reside no fato de que a endotoxemia metabólica resultante é de baixo grau (Creekmore et al., 2018). Ao contrário do choque séptico, em que a falência hemodinâmica é abrupta, a endotoxemia crônica subclínica atua de forma perene sobre o endotélio microvascular cerebral (Zong et al., 2019). Os dados revelam uma homologia patogênica importante entre as duas barreiras: o mesmo complexo molecular que desestrutura as junções de oclusão corticais no intestino, via ativação de MLCK e contração do anel de actomiosina, é recrutado na unidade neurovascular para o desfazimento da claudina-5, através da secreção induzida de metaloproteinases, especialmente MMP-2 e MMP-9 (Xu et al., 2021).

Neuroinflamação central

A discussão dos dados histológicos e moleculares demonstra que, uma vez transposta a barreira hematoencefálica (BHE), a patologia assume um caráter autossustentável dentro do parênquima cerebral. O fenômeno de priming microglial, decorrente da ativação do receptor TLR4 central pelo LPS translocado, estabelece um estado de hipereatividade imune crônica (Meena et al., 2023). A subsequente montagem do inflamassoma NLRP3 e a clivagem da pró-caspase-1 em caspase-1 ativa geram um microambiente citotóxico, com liberação continuada de IL-1 β e IL-18 (Shukla

et al., 2021).

Esse cenário inflamatório central culmina em comprometimento funcional adicional por meio da disfunção astrocitária secundária (Russo et al., 2023). A regulação negativa do transportador de glutamato GLT-1/EAAT2 nos pés vasculares dos astrócitos inibe o clareamento fisiológico desse neurotransmissor na fenda sináptica, resultando em excitotoxicidade mediada por receptores NMDA (Xu et al., 2021). O estresse oxidativo e nitrosativo gerado pelo peroxinitrito, produto da reação entre NOX2 e iNOS, promove perda de espinhas dendríticas em regiões corticais e hipocampus (Salvo-Romero et al., 2020).

Intervenções terapêuticas

Embora a modulação terapêutica por meio de psicobióticos e intervenções dietéticas demonstre resultados robustos na redução da permeabilidade paracelular e no silenciamento do inflamassoma NLRP3 em modelos animais, a translação desses achados para a prática clínica ainda enfrenta barreiras significativas (Cryan et al., 2019). A heterogeneidade interindividual da microbiota humana e a variação na taxa de colonização de cepas psicobióticas exógenas representam os principais fatores de variação nos desfechos terapêuticos (Dinan & Cryan, 2017).

Os dados revisados sugerem que estratégias baseadas em um único vetor, como a suplementação isolada de probióticos comerciais sem ajuste dietético prévio, apresentam eficácia limitada a curto prazo (Kelly et al., 2015). O restabelecimento duradouro da homeostase das barreiras requer uma abordagem sequencial e sinérgica: redução do estresse oxidativo luminal por fibras e polifenóis, selamento de barreiras por cepas psicobióticas específicas e estabilização sistêmica pela interrupção do influxo de LPS portal (Zong et al., 2019; Salvo-Romero et al., 2020; Russo et al., 2023).

Portanto, os resultados desta revisão indicam que o manejo de patologias induzidas pelo estresse crônico deve migrar de um modelo centrado apenas em neurotransmissores centrais para um modelo integrativo de proteção e restauração de barreiras biológicas (Cryan et al., 2019). Essa mudança de perspectiva é o que melhor explica por que as intervenções com maior potencial são as que atuam simultaneamente no lúmen intestinal, na barreira epitelial, no eixo hepático e na neuroinflamação central (Russo et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta revisão demonstram que o estresse psicológico crônico desencadeia uma cascata de alterações neuroendócrinas, imunológicas e metabólicas capazes de comprometer a integridade da barreira intestinal e ampliar seus efeitos para além do trato gastrointestinal. A hiperativação do eixo HPA, somada à desregulação do sistema nervoso autônomo, favorece disbiose, disfunção epitelial, translocação de componentes bacterianos e instalação de um estado inflamatório sistêmico de baixo grau. Esse processo não se limita ao intestino, mas alcança o fígado e o sistema nervoso central, contribuindo para endotoxemia, neuroinflamação e alterações cognitivas e emocionais.

Nesse contexto, a permeabilidade intestinal induzida pelo estresse deve ser compreendida como um fenômeno multifatorial, no qual a perda da homeostase da microbiota e da barreira epitelial atua como elemento central da progressão patológica. O comprometimento das junções de oclusão, a ativação da imunidade inata e o agravamento da resposta inflamatória criam um circuito de retroalimentação que perpetua a lesão tecidual e amplia a vulnerabilidade orgânica.

Por outro lado, as estratégias terapêuticas voltadas à modulação da microbiota apresentam potencial relevante para interromper essa cascata. Intervenções como probióticos, psicobióticos, ácidos graxos de cadeia curta, triptofano e transplante de microbiota fecal podem contribuir para a restauração da integridade da barreira intestinal, redução da inflamação sistêmica e reequilíbrio do eixo intestino-cérebro. Assim, essas abordagens se destacam como possibilidades promissoras tanto para prevenção quanto para manejo de condições associadas ao estresse crônico.

REFERÊNCIAS

BUROKAS, A. et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biological Psychiatry*, v. 82, n. 8, p. 472-487, 2017.

CREEKMORE, A. L. et al. Chronic stress, tight junctions, and the intestinal barrier. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 30, n. 4, e12564, 2018.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012.



CRYAN, J. F. et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, v. 99, n. 4, p. 1877-2013, 2019.

DINAN, T. G.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, v. 74, n. 10, p. 720-726, 2013.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Brain-gut-microbiota axis: mood, metabolism and behaviour. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 136, n. 1, p. 3-14, 2017.

FASANO, A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, v. 9, F1000 Faculty Rev-69, 2020.

FOSTER, J. A.; RINAMAN, L.; CRYAN, J. F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, v. 7, p. 124-136, 2017.

GAREAU, M. G.; SILVA, M. A.; PERDUE, M. H. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Current Molecular Medicine*, v. 8, n. 4, p. 274-281, 2008.

HUANG, Y. et al. Neurotransmitter-mediated gut-brain axis: a bibliometric analysis of research trends and knowledge structure. *Frontiers in Microbiology*, v. 16, 2025.

KELLY, J. R. et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 9, p. 392, 2015.

MAYER, E. A. et al. Gut/brain connections in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 16, n. 8, p. 438-448, 2015.

MEENA, D. K. et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders: from mechanisms to clinical applications. *Neurobiology of Disease*, v. 182, p. 106143, 2023.

RUSSO, R. et al. Gut-brain axis and neuroinflammation: the therapeutic potential of microbiota modulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 109, p. 45-58, 2023.

SALVO-ROMERO, E. et al. Function of the intestinal barrier and its role in the pathogenesis of gut-brain axis disorders. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, v. 112, n. 5, p. 380-388, 2020.

SHUKLA, P. K. et al. Chronic stress induces gut inflammation and barrier dysfunction: role of MLCK and matrix metalloproteinases. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, v. 12, n. 2, p. 513-530, 2021.



XU, Y. et al. Blood-brain barrier breakdown in neuroinflammatory diseases: mechanisms and therapeutic targets. *Pharmacological Research*, v. 170, p. 105724, 2021.

ZONG, Y. et al. Lipopolysaccharide-induced endotoxemia and its effects on the gut-brain axis under chronic stress. *Journal of Neuroinflammation*, v. 16, n. 1, p. 234, 2019.